

MAŁGORZATA TAFIL-KŁAWE

Katedra Fizjologii

Zakład Fizjologii Człowieka Collegium Medicum w Bydgoszczy UMK w Toruniu

Karłowicza 24, 85-092 Bydgoszcz

E-mail: malg@cm.umk.pl

Zhuangzi śnił o tym, że jest motylem. Latał z kwiatka na kwiatek, był lekki, wolny i szczęśliwy. Obudził się. Czy to Zhuangzi śnił, że był motylem, czy to motyl śni, że jest Zhuangzi? W końcu między Zhuangzi a motylem musi być jakaś różnica! To się zowie Transformacją Rzeczy. (Chuang Tzu – Zhuangzi, IV w.p.n.e.)

OD OBSERWACJI SNU DO MEDYCyny SNU

Sen od wieków fascynował człowieka. Wpisany w nasze codzienne życie, interesował, intrygował, pobudzał magiczne myślenie. Chyba tylko miłości i historii ludzkich konfliktów poświęcono więcej uwagi w poezji i sztuce, a wielcy filozofowie i badacze ludzkiego umysłu, jak Arystoteles, Hipokrates i Freud próbowali rozpoznać i wyjaśnić fizjologiczne i psychologiczne podstawy snu i marzeń sennych, a także nadać znaczenie tym ostatnim (DEMENT 2011). W naukowym rozumieniu snu istniały dwie różne koncepcje. W książce *The philosophy of Sleep* wydanej w 1834 r. Robert MacNish pisał: „Sen jest stanem pośrednim pomiędzy czuwaniem a śmiercią” (MACNISH 1834, DEMENT 2011). Do czasu odkrycia fazy szybkich ruchów gałek ocznych (ang. rapid eye movements REM), sen był postrzegany wyłącznie jako odzwierciedlenie nieaktywnego stanu mózgu. W 1989 r. J. Allan Hobson w książce *Sleep* napisał, że w ciągu ostatnich 60 lat dowiedzieliśmy się o śnie dużo więcej, niż w ciągu poprzedzających 6000 lat (DEMENT 2011). Rzeczywiście, w tym stosunkowo krótkim okresie czasu okazało się, że sen jest stanem dynamicznym, nie tylko brakiem stanu czuwania, ale wręcz stanem specyficznej aktywności mó-

zgu, kontrolowanym przez precyzyjne mechanizmy.

Które odkrycia przyniosły tak radykalną zmianę stanowiska?

Patrząc na historię badań nad snem wyraźnie widzimy, jak kolejne etapy poznania stopniowo, a czasem skokowo zmieniały rozumienie tego procesu. Dwóch francuskich fizjologów LEGENDRE i PIERON (1910) wykazało, że surowica pobrana od psów poddanych deprywacji snu wywołuje sen u aktywnych, ale wyspanych psów. Wyniki tych eksperymentów zinterpretowano w oparciu o wcześniej wysuwaną teorię istnienia „hipnotoksyny”, czyli substancji (lub kilku endogennych związków) wywołujących sen. Niestety, już w 1920 r., fizjolog Nathaniel Kleitman wykazał, że ludzie czuwający przez całą noc są znacznie mniej senni rano, niż w połowie swojej bezsennej nocy, co znacznie osłabiło koncepcję „hipnotoksynową”.

Kolejne lata przyniosły nowe odkrycia. Niemiecki psychiatra BERGER (1930) zarejestrował aktywność elektryczną ludzkiego mózgu, pokazując różnice pomiędzy stanem czuwania i snem. Berger nazwał zarejestrowane sygnały „elektroencefalogramem” (EEG). Ten fakt można uznać za początek obiektywnych

badania nad snem człowieka. Teraz, już lawinowo, kolejni badacze, Harvey, Hobart i Dvis w Harvardzie, i grupa z Chicago z Kleitmanem na czele w latach 1937–1939 opisywali obrazy EEG charakterystyczne dla okresu czuwania i snu (HARVEY i współaut. 1937; DAVIES i współaut. 1937, 1938).

Lata trzydzieste to przede wszystkim niezwykle interesujące eksperymenty Fredericka Bremera (BREMER 1935, 1936). Jego doświadczenia, przeprowadzone na mózgach kotów poddanych zabiegom eliminującym przekazywanie dośrodkowych informacji do centralnego układu nerwowego, pozwoliły na porównanie aktywności elektrycznej kory mózgowej, odbierającej informację wzrokową, słuchową, węchową, przedsionkową oraz z receptorów skórno-mięśniowych, z aktywnością kory odbierającej jedynie informację węchową i wzrokową.

Rok 1949 przyniósł następne „milowe” osiągnięcie. MORUZZI i MAGOUN opublikowali klasyczną dziś pracę pt. *Brain stem reticular formation and activation of the EEG*. Jest ona wynikiem eksperymentalnych badań na zwierzętach z zastosowaniem elektrod implantowanych domózgowo – w tworze siatkowatym pnia mózgu. Elektryczna stymulacja tej struktury powoduje wzbudzenie (ang. arousal) i aktywację EEG. Autorzy konkludują, że przejście ze stanu snu do czuwania charakteryzuje się zakończeniem synchronizacji elektrycznych wyładowań korowych, a wolne fale o wysokim napięciu zostają zastąpione falami o niskim woltażu i dużej częstotliwości. Znaczną rolę miałyby odkrywać tu aktywujący twór siatkowaty i dopływ informacji czuciowych. Sen i czwanie zaczęto postrzegać jako ciągły proces: od aktywacji (desynchronizacji) EEG, czuwania i pełnej świadomości z jednej strony do synchronizacji EEG, braku świadomości i snu z drugiej strony.

Wydawałoby się, że rytm snu i czuwania, jeden z podstawowych rytmów biologicznych, wzbudzi zainteresowanie chronobiologii, tymczasem było odwrotnie: chronobiologia i badania nad snem to dziedziny wiedzy rozwijające się równolegle, które przez bardzo długi czas nie spotykały się ze sobą, wytworzyły oddzielne, własne słowniki pojęć i stosowanych metod badawczych. Czy wpłynęły na to same obiekty doświadczalne, którymi przez wiele lat były głównie koty, niewykazujące wyraźnej okołodobowej

zmienności swojej aktywności? Trudno dziś jednak przewidzieć, na ile wcześniejsze wspólne prowadzenie badań zmieniłoby historię badań nad snem, gdyby dokonało się właśnie w tym czasie...

Potrzebne było jednak następne odkrycie, które istotnie zmieniło rozumienie mechanizmów rządzących snem. I jak często bywa, przypadek był jednym ze współodkrywców. Nathaniel Kleitman, wspomniany już wcześniej, obserwował ruchy gałek ocznych śpiących dzieci i na podstawie swoich obserwacji budował określone teorie. Jeden z jego uczniów, Eugene Aserinsky, otrzymał zadanie kontynuowania tych obserwacji; nie było to jednak najciekawsze badanie ze względu na stosunkowo monotonną metodykę. Obaj panowie dostrzegli jednak pewną rytmiczność w występowaniu ruchów gałek ocznych u śpiących niemowląt i postanowili kontynuować te obserwacje u dorosłych. W praktyce okazało się to jeszcze trudniejsze i nudniejsze. Szukając rozwiązań, eliminujących potrzebę bezpośredniej obserwacji, zastosowano metodę ciągłej rejestracji ruchów gałek ocznych poprzez rejestrację aktywności elektrycznej, uzyskując elektrookulogram. I w ten sposób ujawniły się salwy potencjałów elektrycznych towarzyszące ruchom gałek ocznych, wyraźnie różniące się od wolnych ruchów gałek ocznych na początku snu (ASERINSKY i KLEITMAN 1953, 1955). Nie rejestrowano jeszcze w sposób ciągły EEG, zatem wówczas trudno było zidentyfikować fazy i stadia snu, ale znaleźliśmy się już na etapie różnicowania faz REM i NREM (non-REM). Kleitman i Aserinsky, kontynuując swoje badania, posunęli się o kolejny krok naprzód. Zaobserwowali mianowicie, że badani obudzeni w fazie REM opowiadają historie, będące przedmiotem ich marzeń sennych, a ci sami badani obudzeni w fazie NREM – nie mają nic do powiedzenia. Kleitman umiał dobierać swoich współpracowników i oto w latach pięćdziesiątych, jego kolejny uczeń, Wiliam Dement, przystępuje do analizy zapisów EEG uzyskanych ze 126 nocy u 33 badanych (musimy pamiętać, że nie był to jeszcze ciągły zapis EEG podczas nocy, analizowano jedynie fragmenty uzyskanych rejestracji). To, o czym wspominał Aserinsky – występowanie epizodów zmiennej aktywności w zapisie EEG podczas snu – zostało potwierdzone i rozszerzone; sen podzielono na cykle: faza NREM i REM, z czterema stadiami w fazie NREM,

który to cykl kilkakrotnie powtarza się podczas nocy. DEMENT i KLEITMAN (1957) stwierdzili, że pełen cykl powtarza się podczas nocy co 90–100 minut. Pod koniec cyklu pojawia się faza REM i marzenia senne, co nie mogło być przypadkiem. Analizując zapisy EEG kobiet i mężczyzn, przedstawicieli różnych ras, powtarzając badania w różnych laboratoriach, uzyskano te same wyniki. Opis faz i stadiów snu stał się uznanym faktem. Ciągłe jednak brakowało jednego ogniwa do pełnego wyjaśnienia wszystkich sprzeczności i całkowitej zmiany sposobu myślenia, zasadniczą niewiadomą była bowiem aktywność mózgu obserwowana w fazie REM. Tym brakującym ogniwem stały się badania Michela Jouveta z Lyonu. Badacz ten w 1959 r. wykazał mianowicie, że u kotów podczas fazy REM zanika aktywność mięśniowa (JOUVET i współaut. 1959, JOUVET i MOUNIER 1960). Hodes i Dement pokazali zanik odruchów mięśniowych u ludzi podczas fazy REM, a Octavio Pompeiano w Pizie – atonię w fazie REM u kotów (HODES i DEMENT 1964, POMPEIANO 1976). Od tego czasu już wiemy, że wzrost aktywność mózgu podczas fazy REM to nie artefakt badacza, ale też ujawniło się kolejne „podwójne oblicze” snu. Mamy bowiem do czynienia już nie tylko z dwoma różnymi koncepcjami, wyjaśniającymi istotę snu, ale i z dwoma różnymi charakterami aktywności mózgu podczas jednego nocnego snu. Otóż podczas fazy REM, i tylko w tej fazie, występuje całkowita atonia mięśniowa, sterowana w sposób zamierzony i celowany przez wysoko wyspecjalizowane obszary mózgu. W tym czasie mózg jest bardzo aktywny (pokazały to badania elektrofizjologiczne prowadzone u małp i kotów, badania przepływu mózgowego u kotów), a niektóre jego obszary są nawet bardziej aktywne, niż podczas czuwania. W fazie NREM natomiast aktywność mózgu zmniejsza się. Badania prowadzone u małp wskazały na istotną rolę wstępującego tworzenia siatkowatego w podtrzymywaniu stanu czuwania. Twór siatkowaty pnia mózgu otrzymuje informację z licznych kolateralnych dróg czuciowych i przekazuje ją do pól kojarzeniowych kory mózgowej, powodując w niej stan wzbudzenia, w zapisie EEG rejestrowany w postaci desynchronizacji aktywności korowej. Zatem to aktywność wstępującego tworzenia siatkowatego pnia mózgu może powodować przejście snu w stan czuwania.

W latach 60. ubiegłego stulecia rejestrowano już w sposób ciągły EEG podczas nocnego snu. I ten czas możemy uznać za początek rozwoju medycyny snu, a ciągłą rejestrację EEG za prekursora badania polisomnograficznego. Metodą empiryczną, czyli analizując wielokrotne zapisy aktywności EEG podczas snu, poznano jego prawidłową strukturę i zaczęto obserwować odchylenia od stanu uznanego za prawidłowy. Wtedy to zaobserwowano zmiany charakterystyczne dla padaczki, narkolepsji i endogennej depresji, wprowadzono benzodiazepiny do terapii, zaczęto stosować weryfikację stanów hipnotycznych. Sen przeszedł swoją drogę: od zjawiska interesującego fizjologów i filozofów do medycyny snu, obejmującej tak interdyscyplinarne problemy jak zespół bezdechów śródśennych, będący przedmiotem zainteresowania kardiologów, pulmonologów i laryngologów.

Nie była to łatwa droga. Już uznanie badania polisomnograficznego i przekonanie płatników o jego znaczeniu diagnostycznym wymagało potężnej batalii w latach 70. XX w. Trzeba tu wspomnieć o Christianie Guilleminault i jego współpracownikach, który w Uniwersytecie w Stanford rozpoczął działanie kliniki snu, a jednym z pierwszych jej pacjentów był 10-letni chłopiec, cierpiący z powodu senności dziennej o dużym natężeniu (DEMENT 2011).

Dwie ostatnie dekady XX w. przyniosły rozwój praktycznej medycyny snu. Duży dostęp do wszelkiej informacji sprawił, że przeciętny człowiek wie na temat snu znacznie więcej, niż kiedykolwiek wcześniej, chce też szukać fachowej porady. Wiele ośrodków na świecie prowadzi badania, poszukujące wyjaśnienia sekretów mózgu śpiącego „zdrowo” lub przyczyn jego „niezdrowego”, czyli niepełnowartościowego snu. To pozwala patrzeć optymistycznie na przyszłość medycyny snu. Tylko czasem przychodzi refleksja chińskiego myśliciele, filozofa i pisarza, żyjącego w IV wieku p.n.e., autora paraboli – repliki „Sen motyla”, któremu oddaję ostatnie słowo:

„Kiedy śnimy, nie wiemy, że śnimy. Podczas snu żyjemy w naszych snach. Dopiero po przebudzeniu wiemy, że śniliśmy. Kiedyś nastąpi wielkie przebudzenie i dowiemy się, że życie jest wielkim snem” (Chuang Tzu – Mistrz Zhuang).

OD OBSERWACJI SNU DO MEDYCZYNY SNU

Streszczenie

Zainteresowanie snem ma długą historię. Takie odkrycia jak rejestracja aktywności elektrycznej mózgu, obserwacja szybkich ruchów gałek ocznych podczas snu, poznanie funkcji aktywującego tworzącego siatkowatego pozwoliły zmienić obserwacje w

postępowanie diagnostyczne, przydatne w rozwoju medycyny snu. W artykule przedstawiono kluczowe odkrycia, które pozwoliły zdefiniować i zrozumieć istotę badań nad snem i rozwój medycyny snu.

FROM SLEEP OBSERVATIONS TO SLEEP MEDICINE

Summary

Investigations on sleep have a long history. Discoveries of the electrical activity of the brain, rapid eye movements during sleep, the arousal system – the ascending brainstem reticular formation – evoked evolution from observations to clinical

research and to development of sleep medicine. Crucial discoveries and the evolution of the key concepts that define sleep research and sleep medicine are emphasized in this paper.

LITERATURA

- ASERINSKY E., KLEITMAN N., 1953. *Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep*. Science 118, 273–274.
- ASERINSKY E., KLEITMAN N., 1955. *Two types of ocular motility occurring in sleep*. J. Appl. Physiol. 8, 11–18.
- BERGER H., 1930. *Ueber das Elektroencephalogramm des Menschen*. J. Psychol. Neurol. 40, 160–179.
- BREMER F., 1935. *Cerveau "isole" et physiologie du sommeil*. C. R. Soc. Biol. 118, 1235–1241.
- BREMER F., 1936. *Cerveau. Nouvelles recherches sur le mécanisme du sommeil*. C. R. Soc. Biol. 122, 460–464.
- DAVIES H., DAVIES P. A., LOOMIS A. L. i wspólnie, 1937. *Changes in human brain potentials during the onset of sleep*. Science 86, 448–450.
- DAVIES H., DAVIES P. A., LOOMIS A. L. i wspólnie, 1938. *Human brain potentials during the onset of sleep*. J. Neurophysiol. 1, 24–38.
- DEMENT W. C., 2011. *History of sleep physiology and medicine*. [W:] *Principles and practice of sleep medicine*. KRYGER M. H., ROTH T., DEMENT W. C. (red.). Elsevier Saunders, 3–15.
- DEMENT W. C., KLEITMAN C., 1957. *Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming*. Electroencephal. Clin. Neurophysiol. 9, 673–690.
- HARVEY E. N., LOOMIS A. L., HOBART G. A., 1937. *Cerebral states during sleep as studied by human brain potentials*. Science 85, 443–444.
- HODES R., DEMENT W. C., 1964. *Depression of electrically induced reflexes ("H-reflexes") in man during low voltage EEG "sleep"*. Electroencephal. Clin. Neurophysiol. 17, 617–629.
- JOUVET M., MOUNIER D., 1960. *Effets des lésions de la formation reticulatoire pontique sur le sommeil du chat*. C. R. Soc. Biol. 154, 2301–2305.
- JOUVET M., MICHEL F., COURJON J., 1959. *Sur un stade d'activité électrique cérébrale rapide au cours du sommeil physiologique*. C. R. Soc. Biol. 153, 1024–1028.
- LEGENDTRE R., PIERON H., 1910. *Le problème des facteurs du sommeil: résultats d'injections vasculaires et intracérébrales de liquides insomniques*. C. R. Soc. Biol. 68, 1077–1079.
- MACNISH R., 1834. *The philosophy of sleep*. Appleton, New York.
- MORUZZI G., MAGOUN H., 1949. *Brain stem reticular formation and activation of the EEG*. Electroencephal. Clin. Neurophysiol. 1, 455–473.
- POMPEIANO O., 1976. *Mechanisms responsible for spinal inhibition during desynchronized sleep: Experimental study*. [W:] *Advances in sleep research. Vol. 3. Narcolepsy*. GUILLEMINAULT C., DEMENT W. C., PASSOUANT P. (red.). New York, Spectrum, 411–449.